

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-108844

⑬ Int. Cl.⁴
C 07 C 69/587
// A 61 K 31/23

識別記号
A C B

庁内整理番号
6670-4H
7330-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)5月20日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 新規なグリセリン誘導体

⑯ 特 願 昭60-247207

⑰ 出 願 昭60(1985)11月6日

⑱ 発 明 者 池 谷 幸 信 茨城県稲敷郡牛久町栄町6-391

⑲ 発 明 者 田 口 平 八 郎 調布市下石原2-40-8

⑳ 発 明 者 新 津 和 明 茨城県稲敷郡牛久町栄町6-52 コーポサンライズB-105

㉑ 出 願 人 株式会社津村順天堂 東京都中央区日本橋3丁目4番10号

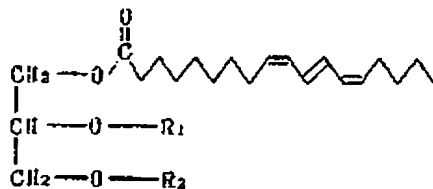
明 利 特 許

1. 発明の名称

新規なグリセリン誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(一般式中、R₁がリノレオイル基または、R₁はリノレオイル基またはパルミトイル基であり、R₂がパルミトイル基のときには、R₂はトリコサノイル基、リノレオイル基またはパルミトイル基である。)

で表される新規なグリセリン誘導体。

(2) 上記一般式において、R₁およびR₂がリノレオイル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(3) 上記一般式において、R₁がリノレオイル

基であり、R₂がパルミトイル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 発明の詳細な説明

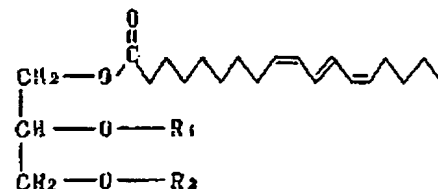
本発明は新規なグリセリン誘導体に関するものである。

近年わが国における食生活の変化や高齢化現象に伴い、心臓血管や脳血管等の血液性疾患の急増が大きな社会問題になっている。

また、この血液性疾患の治療薬がその薬理上からゆずる面から検討され、開発されている。

本発明者等は、血液性疾患の治療に有用な薬剤を開発すべく鋭意研究を行った結果、前記一般式で表される新規なグリセリン誘導体を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式



(一般式中、R₁がリノレオイル基のときには、R₂はリノレオイル基またはパルミトイル基であり、R₁がパルミトイル基のときには、R₂はトリコサノイル基、リノレオイル基またはパルミトイル基である。)

で表される脂溶性グリセリン誘導体(以下、一般式の化合物と称する)に関するものである。

上記一般式の化合物は、代表的には以下に示すような化合物があり、次のような方法により得られる。

上記一般式の化合物のうちR₁およびR₂がリノレオイル基である、1・トリコサノイル・2,3・ジリノレオイル・グリセロールおよびR₁がリノレオイル基、R₂がパルミトイル基である、1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールは次のようにして得られる。

ウリ科の植物キカラスウリ(*Trichosanthes kirillowii* MAXIMOWICZ var. *japonicum* KITAMURA)、オオカラスウリ(*Trichosanthes braconialis* VICT)または、*Trichosanthes*

kirillowii MAXIMOWICZ の乾燥胚子である胚根に水、メタノール、エタノール、アセトン、酢酸エチル、エーテル、塩化メチレン、ベンゼン、n-ヘキサン、石油エーテルから選ばれる単独もしくはそれ以上の混合溶媒を用いて、0度から使用する溶媒の沸点以下の温度に加熱して抽出するか、あるいは0度から室温で、超音波抽出して抽出液を得る。この抽出液をそのまま、もしくは濃縮あるいは乾燥してシリカゲル、アルミナ、ODS・シリカゲル等の吸着剤を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、抽出液を分取して精分画を得る。抽出溶媒としては水またはメタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、n-ヘキサン、石油エーテル等の単独もしくはそれ以上の混合溶媒を使用し得る。

こうして得た精分画をそのまま、もしくは蒸留、乾燥して蛍光剤入りシリカゲル(メルク社製、Eisegel 60 P.P.,等)、又はアルミナ(メルク社製、アルミニウムオキシドP.P.,等)を薄層

板の担体に、水、アセトニトリル、メタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、n-ヘキサン、石油エーテルから選ばれる単独もしくはそれ以上の混合溶媒を緩衝溶媒に使用して分取溶媒クロマトグラフィーに付し、紫外線(254nm)照射により識別される1・トリコサノイル・2,3・ジリノレオイル・グリセロールおよび1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールを含む部分を精製し、エーテル、塩化メチレン、石油エーテル等の低沸点溶媒の単独もしくは混合溶媒により抽出し、抽出液より溶媒を除去することにより1・トリコサノイル・2,3・ジリノレオイル・グリセロールおよび1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールの混合オイルが得られる。

この混合オイルを、ODS・シリカゲルをカラム担体に、水、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトン、酢酸エチル、ク

ロロホルム、n-ヘキサンから選ばれる単独もしくはそれ以上の混合溶媒を移動相に使用した分取溶媒クロマトグラフィーに付し、1・トリコサノイル・2,3・ジリノレオイル・グリセロールを含むフラクションと1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールを含むフラクションに分離し、更に1・トリコサノイル・2,3・ジリノレオイル・グリセロールを含むフラクションを合併し、溶媒を留去することにより、油状物質の1・トリコサノイル・2,3・ジリノレオイル・グリセロールが得られる。

また、1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールを含むフラクションを合併し、溶媒を留去することにより、粗1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールの乾燥オイルを得る。この乾燥オイルを再度上記と同様の分取溶媒クロマトグラフィーで精製し、1・トリコサノイル・2・リノレオイル・3・パルミトイル・グリセロールを含むフラクションを合併し、溶媒を留去することにより、粗

色油状の 1-トリコサノイル・2-リノレオイル・3-
 パルミトイル・グリセロールを得る。

(以下余白)

次に一般式の化合物の製造の具体例を示す。

具体例 1

桔梗仁(ヤカラスツリ *Trichosanthes*
hirilowii MAXIMOWICZ var. *japonicum*
 KITAHARA の種子)480gを粉碎し、エーテル
 2.5 ㍺を加え、5 時間加熱還流抽出し、抽出液
 を冷却後濾過した。抽出残渣を同様にしてさらに
 2 回抽出した後、抽出液を合併し、減圧下に溶媒
 を留去し、乾燥エキス 118.46gを得た。こ
 のエーテル抽出乾燥エキス 118.46gをシリカ
 ゲル(Kieselgel 60, 70-230メッシュ、メ
 ルク社製)700gのカラムクロマトグラフィーに
 付し、 α -ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒で酢
 酸エチルの溶媒比率を順次増加して溶出した。
 α -ヘキサン:酢酸エチル(9:1)0.6 ㍺で溶出
 されたフラクションを合併し、減圧下に溶媒を留
 去し、粗分画 32.51gを得た。

この粗分画 25.14gを分取薄層クロマトグラ
 フィー〔プレート、Kieselgel 60 P.F., (メ
 ルク社製); 展開溶媒、 α -ヘキサン、酢酸エチル

(9:1)〕に付し、紫外線(254nm)照射下で吸収
 を示す部分を切断し、エーテルを加えて抽出した。
 抽出液より溶媒を留去して得た残渣 17.86g
 を分取薄層液体クロマトグラフィー〔カラム、ウ
 ォーターズ社製 semi prep μ -Bondapak C₁₈ (径
 7.8mm、長さ 30cm); 移動相、アセトニトリル:
 テトラヒドロフラン:水(50:50:7); 流速
 3.0 ml/min; 検出、示差折光検出器; 温度、室温〕
 に付した。保持時間 10.1 分に溶出する物質を
 含むフラクションを合併し、減圧下に溶媒を留去
 して得た残渣 6.33gを、分取薄層液体クロマト
 グラフィー〔カラム、ウオーターズ社製
 μ -Bondapak C₁₈ (径 7.8mm、長さ 30cm); 移
 動相、アセトニトリル:テトラヒドロフラン(9:
 1); 流速 3.0 ml/min; 温度、室温〕に付した。保
 持時間 32 分に溶出する物質を含むフラクション
 を合併し、減圧下に溶媒を留去し、無色油状物質
 0.57gを得た。この無色油状物質は、前述のス
 ペクトルデータから 1-トリコサノイル・2-リノ
 レオイル・3-パルミトイル・グリセロールと決定

した。

性状: 無色油状物質

フィールドデフォーブションマックスベクトル

(FID-M.S.): m/z 852 (M^+)

紫外線吸収スペクトル $\lambda_{max}^{CDCl_3}$ cm^{-1} :

1735, 1451, 1169, 993

紫外線吸収スペクトル λ_{max}^{EtOH} nm (log):

265 (4.38), 274 (4.45),

285 (4.37)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $CDCl_3$):

0.90 (9H, s), 1.32 (56H, s),

1.85-2.47 (14H, m),

2.78 (2H, m),

4.23 (4H, m),

5.08-5.62 (7H, m),

5.92-6.58 (4H, m).

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in $CDCl_3$):

13.95 (q), 14.07 (q),

14.11 (q), 22.95 (t),

22.60 (t), 22.70 (t).

2.4.52(l), 2.4.89(l),
 2.5.66(l), 2.7.23(l),
 2.7.60(l), 2.7.85(l),
 2.9.08(l), 2.9.15(l),
 2.9.37(l), 2.9.51(l),
 2.9.56(l), 2.9.66(l),
 3.0.47(l), 3.1.55(l),
 3.1.89(l), 3.1.94(l),
 3.4.05(l), 3.4.22(l),
 6.2.13(l), 6.8.95(d),
 12.7.84(d), 12.7.92(d),
 12.8.12(d), 12.8.78(d),
 12.8.88(d), 12.9.75(d),
 13.0.00(d), 13.0.23(d),
 13.2.44(d), 13.2.70(d),
 17.2.80(s), 17.3.23(s)×2

本物質のプロトン核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃)において、 δ 5.92-6.58(4H, m)にトリコサン酸の6個のオレフィンプロトンのうちの4個のオレフィンプロトンのシグナルが、 δ 5.08

-6.62(2H, m)にトリコサン酸の残りの2個のオレフィンプロトンシグナル、リノール酸の1個のオレフィンプロトンシグナルおよびエステル結合により低磁場シフトしているグリセロールの2位のメチンプロトンシグナルが観察され、また、 δ 2.78(2H, m)にはリノール酸の1,4-ペンタジエン系の2個のメチレンに示づくシグナルが観察され、さらに δ 4.29(4H, m)にはエステル結合し低磁場シフトしているグリセロールの1位、3位のメチレンプロトンシグナルが観察された。また、¹³C-核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃)においてもトリコサン酸によると考えられるオレフィンカーボンシグナル[δ 132.70(d), 132.44(d), 128.99(d), 128.78(d), 127.84(d)]が、リノール酸によると考えられるオレフィンカーボンシグナル[δ 130.23(d), 130.00(d), 128.12(d), 127.92(d)]が、さらに δ 62.13(l)と δ 68.95(d)にはそれぞれグリセロールのメチレン、メチンカーボンシグナルが観察された。ま

た、トリグリセロールの1位と3位のエステル結合を選択的に加水分解せしめるとされているブク輝酸リパーゼ[文献: H. B. S. Conacher, E. D. Gustund, G. W. Horahy and E. D. Padloy, Lipid, 5, 434 (1970)]と本物質を反応せしめると、トリコサン酸、パルミチン酸および2-リノレオイルグリセロールが得られた。以上の知見を総合して、本物質は1-トリコサノイル-2-リノレオイル-3-パルミトイル-グリセロールと決定した。

具体例2

通称名(シカサスウリ *Trichosanthes kirilowii* MAXIMOWICZ var. *japonicum* K. TAKAKI の種下)480gを粉砕し、エーテル2.5Lを加え、6時間加熱回流抽出し、抽出液を冷後濾過した。抽出液を同様にさらに2回抽出した後、抽出液を合併し、減圧下に溶媒を留去し、乾燥エキス118.46gを得た。このエーテル抽出乾燥エキス118.46gをシリカゲル(Kieselgel 60, 70-230メッシュ、メルク社製)700gのカラムクロマトグラフィーに付し、

n-ヘキサンと酢酸エチルの混合比を順次増加して溶出した。このうち、n-ヘキサン:酢酸エチル(9:1)0.6Lで溶出されたフラクションを合併し、減圧下に溶媒を留去し、用分画32.51gを得た。

この用分画25.44gを分取薄層クロマトグラフィー[プレート, Kieselgel 60, 70, 230(メルク社製); 展開溶媒, n-ヘキサン:酢酸エチル(9:1)]に付し、紫外線(254nm)照射下で吸収を示す部分を顕微鏡し、エーテルを加えて抽出した。抽出液より溶媒を留去して得た残液17.86gを分取薄層クロマトグラフィー[カラム, ウォーターズ社製 semi prep μ -Bondapak C₁₈(径 7.6mm, 長さ 30cm); 移動相, アセトニトリル:テトラハイドロフラン:水(50:50:7); 流速, 9.0 ml/min; 検出, 示差屈折検出器; 温度, 室温]に付した。保持時間9.1分に溶出するフラクションを合併し、減圧下に溶媒を留去して無色油状物質2.31gを得た。この無色油状物質は後述のスペクトルデータから1-トリコサノイル-2,3-リノ

ノレオイル・グリセロールと決定した。

性状：無色油状物質

フィールドデューブシヨノマススペクトル

(FID - MS): m/z 876 (M^+)

比旋光度: $[\alpha]_D^{20}$ 0° ($c = 1.82$, $CHCl_3$)

屈折率: n_D^{20} 1.347 (Dioxane)

$[\eta]^{25}(nn): 0.246 - 7.00$

紫外線吸収スペクトル $\epsilon_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} :

1792, 1452, 1435, 990, 960

紫外線吸収スペクトル $\epsilon_{max}^{CHCl_3}$ $nm(\log \epsilon)$:

255(4.25), 265(4.47),

274(4.59), 285(4.48)

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ_{ppm} in $CDCl_3$)

0.88 (2H, s), 1.32 (4H, s, brs),

1.83 - 2.43 (13H, m),

2.75 (4H, t-like, $J = 5.5$ Hz),

4.22 (4H, m),

5.07 - 5.65 (11H, m),

5.85 - 6.00 (4H, m)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (δ_{ppm} in $CDCl_3$)

5.97 - 5.65 (11H, m) にトリコサン酸の残りの2個のオレフィンプロトンのシグナル、2分子のリノール酸による8個のオレフィンプロトンのシグナルおよびグリセロールの2位のメチンプロトンのシグナルが観察され、また、 δ 4.22 (4H, m) にはグリセロールの1位と3位のメチレンプロトンに基づくシグナルが観察された。さらに、 δ 2.75 (4H, t-like, $J = 5.5$ Hz) に2分子のリノール酸の1,4-ペンタジエン系の2個のメチレンに基づくシグナルが観察された。

また、 ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$) において61分子のトリコサン酸のオレフィンカーボンに基づくシグナル [δ 132.06 (d), 132.41 (d), 128.93 (d), 128.82 (d), 128.01 (d), 127.87 (d)] が、2分子のリノール酸のオレフィンカーボンに基づくシグナル [δ 130.24 (d) \times 2, 130.01 (d) \times 2, 128.14 (d) \times 2, 127.96 (d) \times 2] が、およびグリセロールのメチレン、メチンカーボンに基づくシグナル [δ 62.14 (t) \times 2, 69.00

13.94 (q) \times 2, 11.06 (q),

22.34 (t), 22.59 (t),

24.88 (t), 25.69 (t),

27.24 (t), 27.61 (t),

27.86 (t), 29.09 (t),

29.14 (t), 29.38 (t),

29.66 (t), 31.56 (t),

31.90 (t), 34.06 (t),

34.28 (t), 62.14 (t) \times 2,

69.00 (d), 127.87 (d),

127.96 (d) \times 2, 128.91 (d),

128.14 (d) \times 2, 128.82 (d),

128.93 (d), 130.01 (d) \times 2,

130.24 (d) \times 2, 132.41 (d),

132.66 (d),

172.78 (q), 173.18 (s) \times 2

本物質のプロトン核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$) において、 δ 5.85 - 6.00 (4H, m) にトリコサン酸の6個のオレフィンプロトンのうちの4個のオレフィンプロトンのシグナルが観察され、 δ

(1) が観察された。また、本物質を前記と同様にブタ脂リパーゼと反応させると、トリコサン酸とリノール酸が1:1の比率で得られ、さらに、2-トリノレオイル・グリセロールが得られた。以上の知見を総合して、本物質は1-トリコサノイル 2,3-ジリノレオイル・グリセロールと決定した。

本発明の一般式の化合物は、血小板凝集抑制作用を有し、脳動脈硬化症、狭心症、心筋梗塞等の治療として有効である。

一般式の化合物の脂肪酸のエステル結合は、胃液等の酸や、脂質リパーゼ等の酵素により、容易に加水分解されて、体内ではグリセロールと脂肪酸すなわち、トリコサン酸、またはリノール酸、またはパルミチン酸に代謝される [H.B.S. Conacher, F.D. Gunstone, G.H. Horaby and F.H. Padley, *Lipids*, 9, 434 (1974)]。従って、トリコサン酸に血小板凝集抑制作用があれば、一般式の化合物も同様の薬理作用を示すことは明らかである。以下に、トリコサン酸の血小板凝集抑制作用について実験例を挙げて説明する。

トリコサン酸の製造

拓境に(キカラスワリ *Trichosanthes*
Sirilowii VAKINOVICZ var. *japonicum*
 KITAHARA の種子)2 kgを粉碎し、石油エーテル(沸点45℃以下)10 Lを加え2時間加熱還流抽出し、抽出液を冷却した後、濾過した。抽出液の溶液を減圧下に留去し、乾燥エキス501.9 g(収率25.1%)を得た。この石油エーテル抽出エキスを101 gをシリカゲル(Kieselgel 50, 70-230メッシュ、メルク社製)550 gを使用したカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒で酢酸エチルの混合比率を順次増加させて洗出した。*n*-ヘキサン:酢酸エチル(92:8)の混合溶媒で抽出したフラクションのうち、薄層クロマトグラフィー(プレート、Kieselgel 50 F₂₅₄、メルク社製):展開溶媒、*n*-ヘキサン:酢酸エチル(9:1):検出、紫外線(254 nm)照射)でR_F値0.8に吸収を示すスポットが認められるフラクションを合併し、減圧乾燥し、乾燥エキス35.67 gを得た。

ウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残液を分取高速液体クロマトグラフィー[カラム、ウオークス社製 *sun prep μ-Bondapak* C₁₈ (径7.8 mm、長さ30 cm):移動相、アセトニトリル:1.5%酢酸(4:1):流速、2.8 ml/min; 検出、示差屈折検出器:温度、室温]に付した。保持時間11.9分に洗出される物質を含むフラクションを合併し、減圧下に溶媒を留去し、無色油状物質480 mgを得た。この無色油状物質をヘブケンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。この無色プリズム晶の理化学的性質は文献[A. P. Yulioch and L. Bergner, *Lipids*, 14, 996 (1979), L. Cronble and A. G. Jackson, *J. Chem. Soc.*, 1682 (1957)]記載のトリコサン酸の理化学的性質に一致した。

実験例

①洗淨血小板厚遊液の調製

常法に従い、血液に対して1/10量の3.8%クエン酸ナトリウムと最終濃度が0.1 μg/mlとなるようにプロスタグランジン1, ナトリウム(以

上記乾燥エキス35.69 gを分取高速液体クロマトグラフィー[カラム、ウオークス社製 *Prep Pak* 500/C₁₈ (径5.7 cm、長さ30 cm):移動相、アセトニトリル:テトラヒドロフラン(4:1):流速、1.5 ml/min; 検出、示差屈折検出器:温度、ウオークス社製 *Prep LC/System* 560 A]に付し、保持時間18分に洗出したフラクションを分取し、減圧下に溶媒を留去し、無色の油状物質8.23 gを得た。この無色油状物質の理化学的性質は文献[池谷幸信、田口平八郎、遠藤徹、吉岡一郎、日本生薬学会第27回年会講演要旨集、29頁(1980年)]記載の1,3-ジトリコサノイル-2-リノレオイル-グリセロールの理化学的性質に一致した。

この1,3-ジトリコサノイル-2-リノレオイル-グリセロール2 gを3%エタノール性水酸化カリウム100 mlに溶解させ、窒素気流下で50℃に2時間加熱した。この反応液を水500 mlで希釈し、1N塩酸で酸性とし、エーテル1 Lで2回抽出した。エーテル抽出液は水洗、無水硫酸ナトリ

下 *PGI₂-Na* と略す)を加え、健康人の前腕部静脈から採血した新鮮血を150 G、10分間遠心し、多血小板血漿(platelet rich plasma, *PRP*)を得た。更に、*PGI₂-Na*を0.1 μg/mlとなるように加え、室温で900 G、10分間遠心して、血小板の沈降を得た。これを0.1 μg/mlの*PGI₂-Na*を含むタイロッド(*Tyrode*)液を用いて再浮遊させ、室温で800 G、10分間遠心した。その沈降を*PGI₂-Na*を含まないタイロッド液を用いて、血小板数が 5×10^5 個/mlとなるように再浮遊させて、洗淨血小板液を得た。

血小板凝集能の測定

上記のようにして得た洗淨血小板厚遊液を用い、2チャンネルアグリゴメーター(*Science*社製)にて、血小板凝集に伴う血漿の透過率変化を記録した。凝集を起剤として、10 μg/mlコラーゲン(*Collagen*)溶液(SKF薬液に溶解)または5 μMアラキドン酸溶液(50 mMトリス塩酸緩衝液pH7.4に溶解)を用いた。

試料血小板凝集試験2.2.5項に上記のトリコサン酸のエタノール溶液0.5滴を加え、直ちに凝集剤2.5滴を添加して5分間反応させた後、最大凝集率を求めた。尚、コントロールとして、本発明の薬剤を含まないエタノールを用いた。

そしてコントロールの最大凝集に対するトリコサン酸の50%抑制濃度を IC_{50} として求めた。その結果、コラーゲンによって誘起される血小板凝集に対する IC_{50} は $3.0 \mu M$ であり、アラキドン酸による血小板凝集に対する IC_{50} は $9.0 \mu M$ であった。

これらの結果から、トリコサン酸にすぐれた血小板凝集抑制作用があることが認められた。従つて、上述した理由により、加水分解によつてトリコサン酸を生じる一般式の化合物が血小板凝集抑制作用を有することは明らかである。

一般式の化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤剤形と共に動物および人に投与することができる。剤形形態としては、特に限定がなく、必要に応じて適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、

顆粒剤等の経口剤、注射剤、塗剤等の非経口剤が挙げられる。

錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は常法に従つて製造される。錠剤は一般式の化合物をゼラチン、でん粉、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、滑石、アラビアゴム等の製剤学的賦形剤と混合し賦形することによりつくられ、カプセル剤は、上記化合物を不活性の製剤充填剤、もしくは糖漿剤と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質ゼラチンカプセル等に充填することによりつくられる。シロップ剤、エリキシル剤は、一般式の化合物をシロップ等の甘味剤、メチルパラベンおよびプロピルパラベン類等の防腐剤、着色剤、調味剤、芳香剤、補助剤と混合して製造される。

非経口剤は常法に従つて製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、デキストロース水溶液、プロピレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安易社の産から、カプセル等に充填後冷凍し、

通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥剤から液剤を再溶解することもできる。

特許出願人 株式会社 津村順天堂

代 表 者

津

村

昭

